



# Allgemeine Empfehlungen für die Behandlung glomerulärer Erkrankungen – 2023

Martin Windpessl · Philipp Gauckler · Emanuel Zitt · Karl Lhotta · Cihan Ay · Kathrin Eller · Balazs Odler · Irmgard Neumann · Michael Rudnicki · Andreas Kronbichler · Marcus D. Säemann

Angenommen: 24. Juli 2023  
© The Author(s) 2023

**Zusammenfassung** Glomeruläre Erkrankungen sind mit extrarenalen Komplikationen vergesellschaftet, etwa mit thromboembolischen Ereignissen, einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und insbesondere einer deutlich erhöhten Neigung zu Infektionen. Daher ist eine genaue Kenntnis der verschiedenen Immunsuppressiva und ihrer typischen Nebenwirkungsprofile von großer Bedeutung. Während Nephrolog:innen mit Calcineurin-Inhibitoren und Antimetaboliten üblicherweise aus der Transplantationsmedizin viel Erfahrung aufweisen, kommen zwei für die Therapie immunmediierter Nierenerkrankungen relevante Wirkstoffe (Rituximab, in schwerwiegenden Fällen auch Cyclophosphamid) vergleichsweise selten zur Anwendung und werden hier vertiefend besprochen. Außerdem werden praxisgerechte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe beim nephrotischen Syndrom sowie zur Vorbeugung einer wichtigen opportunistischen Infektion, der Pneumocystis jirovecii Pneumonie, gegeben.

**Schlüsselwörter** Thromboseprophylaxe · Nephrotisches Syndrom · Rituximab · Cyclophosphamid · Pneumocystis jirovecii

## General recommendations for the management of glomerular diseases – 2023

**Summary** Glomerular diseases are associated with extrarenal complications, such as thromboembolism, cardiovascular events and particularly infections. A thorough knowledge of the various immunosuppressants and their associated toxicity profile is therefore of great importance. While nephrologists usually have extensive experience with calcineurin inhibitors and antimetabolites, two other compounds (rituximab, in severe cases cyclophosphamide) are used comparatively infrequently and will be discussed in more detail. Moreover, practical recommendations for the prevention of thromboembolism in states of nephro-

M. Windpessl  
Medizinische Fakultät, JKU, Linz, Österreich  
Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum  
Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

P. Gauckler · M. Rudnicki · A. Kronbichler (✉)  
Department Innere Medizin IV (Nephrologie und  
Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck,  
Innsbruck, Österreich  
andreas.kronbichler@i-med.ac.at

E. Zitt · K. Lhotta  
Abteilung für Innere Medizin III (Nephrologie, Dialyse und  
Hypertensiologie), Akademisches Lehrkrankenhaus  
Feldkirch, Feldkirch, Österreich

C. Ay  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie,  
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische  
Universität Wien, Wien, Österreich

K. Eller · B. Odler  
Klinische Abteilung für Nephrologie, Abteilung für Innere  
Medizin III (Nephrologie, Dialyse und Hypertensiologie),  
Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

I. Neumann  
Vasculitis.at, Wien, Österreich  
Immunologiezentrum Zürich (IZZ), Zürich, Schweiz

M. D. Säemann  
6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie & Dialyse, Klinik  
Ottakring, Wien, Österreich  
Medizinische Fakultät, SFU, Wien, Österreich

sis and for the prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia are provided.

**Keywords** Thromboembolism · Nephrotic syndrome · Rituximab · Cyclophosphamide · *Pneumocystis jirovecii*

**Einleitung**

Bei praktisch allen Patient:innen mit glomerulären Nierenerkrankungen sollten begleitend zu einer spezifischen, in der Regel immunsuppressiven Therapie (IST) supportive Maßnahmen etabliert werden. Diese beinhalten in den meisten Fällen eine RAS-Blockade, eine SGLT2-Hemmer-Therapie sowie eine Statintherapie. Dabei sind die allgemeinen Behandlungskauteleten (u. a. „sick-day-rules“) zu beachten.

Es sollte Normgewicht (Body-Mass-Index [BMI] <25 kg/m<sup>2</sup>) angestrebt und an Nikotinkarenz appelliert werden. Da häufig eine prolongierte oder wiederholte IST notwendig ist, sollten Zeiten der Krankheitsremission zu einer Grundimmunisierung bzw. zum Schließen von Impflücken genutzt werden. Insbesondere werden die sequenzielle Pneumokokkenimpfung (Konjugatvakzine, gefolgt vom Polysaccharidimpfstoff nach >8 Wochen [bei Personen mit besonders hohem Risiko, dies inkludiert Personen mit Nierenerkrankung]), mit einer Auffrischung nach 6 Jahren sowie eine jährliche Influenza-Impfung empfohlen, außerdem eine Hepatitis B Grundimmunisierung. Es sei auch auf die seit kurzem verfügbare Impfung gegen Herpes Zoster hingewiesen [1]. Bezüglich detaillierter Instruktionen verweisen wir auf die jeweils aktuellen Empfehlungen im Impfplan Österreich [2].

Glukokortikoide (GC) sind Bestandteil vieler Therapieschemata und ihre möglichen metabolischen und infektiösen Nebenwirkungen sollten in der Aufklärung aktiv angesprochen werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf ihre Auswirkungen auf den Muskel- und Knochenstoffwechsel gerichtet werden. Bezüglich spezifischer Empfehlungen zur Prophylaxe (Calcium/Vitamin D-Substitution, ggf. Bisphosphonattherapie) existieren ausführliche Empfehlungen rheumatologischer Fachgesellschaften [3]. Bei einer prolongierten GC-Therapie über der Cushing-Schwellendosis (Prednisolonäquivalent >7,5 mg/d) ist die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz zu beachten.

Vier Themenblöcke werden in der Folge vertiefend dargestellt:

1. Thromboseprophylaxe bei nephrotischem Syndrom
2. Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie
3. Empfehlungen bei Rituximab-Therapie
4. Empfehlungen bei Cyclophosphamid-Therapie

**Thromboseprophylaxe bei nephrotischem Syndrom**

Das nephrotische Syndrom geht mit einer Hyperkoagulabilität und daraus resultierend einer erhöhten Neigung zu venösen, aber auch arteriellen Thrombosen einher [4–6]. Beinvenenthrombosen (TVT), Pulmonalembolien (PE) und Nierenvenenthrombosen sind die häufigsten klinischen Folgen, wobei vor allem letztere schwierig zu diagnostizieren sind. Thrombosen können sich in der Akutphase als Niereninfarkt manifestieren, verlaufen aber häufig asymptomatisch und werden oft erst dann erkannt, wenn eine PE aufgetreten ist. In Einzelfällen können sie an ungewöhnlichen Lokalisationen auftreten, beispielsweise als Sinusvenenthrombose oder als Mesenterialvenenthrombose [7, 8]. Die Inzidenz von TVT und PE bei nephrotischem Syndrom wurde früher auf etwa 15 bzw. 10–30 % geschätzt [5], wobei kaum Daten aus aktuellen Kohorten vorliegen und davon ausgegangen werden kann, dass aufgrund wirksamerer Behandlungsmöglichkeiten von Glomerulopathien auch das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen rückläufig ist.

Das Thromboserisiko korreliert vor allem mit dem Ausmaß der Hypalbuminämie sowie dem Schweregrad des nephrotischen Syndroms und ist folglich im ersten halben Jahr nach Diagnosestellung am höchsten [5]. Es variiert auch in Abhängigkeit von der für das nephrotische Syndrom verantwortlichen Grundkrankheit. Bestimmte primäre Glomerulopathien (Membranöse Nephropathie [MN], Minimal-Change-Glomerulopathie [MCD], Fokal-segmentale Glomerulosklerose [FSGS]) und einige sekundäre glomeruläre Erkrankungen (Lupus Nephritis Klasse 5, Amyloidose, membranproliferative GN) zeichnen sich durch eine erhöhte Neigung zu thromboembolischen Komplikationen aus. Bei der MN ist das Risiko am höchsten und auch am besten charakterisiert [5]. Die bei nephrotischen Glomerulopathien (v. a. MCD und FSGS) initial oftmals notwendige hochdosierte Glukokortikoidtherapie stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar [9]. Fast die Hälfte der Thrombosen tritt zum Zeitpunkt der Erstmanifestation auf [10].

**Tab. 1** Risikofaktoren und Kontraindikationen zur Beurteilung des Nutzen-Risikoverhältnisses, modifiziert nach [KDIGO 2021] [12]

Zusätzliche Risikofaktoren	Relative oder absolute Kontraindikationen
Proteinurie > 10 g/d	Präferenz/Adhärenz der Patienten
BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	Blutungsneigung/ Blutgerinnungsstörungen
Thrombophilie	–
Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III, IV)	–
Rezente größere chirurgische Eingriffe (z. B. orthopädische oder abdominelle Operation)	Hohes Blutungsrisiko, z. B.: – ZNS-Läsion mit Risiko für Hämorrhagie – Gastrointestinale Blutung (Vorgeschichte)
Verlängerte Immobilisation	–

Bei der Einschätzung des individuellen Thromboserisikos in Abhängigkeit von der Serumalbumin-Konzentration ist die Methode der Albuminbestimmung im Labor von Bedeutung [11]. Die häufig verwendete Bromkresolgrün-Methode (BKG) überschätzt im Vergleich zur Bromkresolpurpurmethode (BKP) die Albuminkonzentration. In manchen Zentren kommt die Immunturbidimetrie zur Anwendung, diese gilt zwar als Goldstandard, ist aber teurer als die kolorimetrischen Verfahren. Der jeweilige zur Verfügung stehende Test sollte daher bei der Verwendung diverser Risikokalkulatoren und insbesondere beim Vergleich unterschiedlicher Laborwerte beim betroffenen Patienten mitberücksichtigt werden.

Zur Antikoagulation stehen niedermolekulare Heparine (NMH), Vitamin K Antagonisten (VKA) sowie neuerdings direkte orale Antikoagulantien (DOAK) zur Verfügung. Für alle Substanzen ist die Datenlage limitiert. Grundsätzlich ist weiters festzuhalten, dass in der Literatur keine einheitliche Terminologie verwendet wird und auch keine nachvollziehbare Trennlinie zwischen prophylaktischer und therapeutischer Behandlung besteht [12].

### Prophylaktische Antikoagulation

Die Entscheidung für eine *prophylaktische* Antikoagulation sollte auf Basis einer Abschätzung des individuellen Nutzen-Risikoverhältnisses – unter Berücksichtigung relativer und absoluter Kontraindikationen sowie dem Vorhandensein von Risikofaktoren für Thrombosen (siehe Tab. 1) – geprüft werden. Für die Einleitung einer *prophylaktischen* Antikoagulation bei Patienten mit MN und nephrotischem Syndrom kann ein online verfügbares Tool (<https://www.med.unc.edu/gntools/>) möglicherweise zusätzlich hilfreich sein, wenngleich es nicht validiert ist [13].

Bei der Entscheidung für eine Antikoagulation kommen auch eine Reihe praxisrelevanter Aspekte zur Überlegung, wobei explizit festgehalten muss, dass keine Evidenz aus kontrollierten Studien vorliegt. Je nach antizipierter Dauer der Antikoagulation und Patient:innenpräferenz kann zwischen NMH (für eine eher kürzeren Zeitraum) oder oralen Antikoagulantien wie VKA gewählt werden. DOAK sollten nur innerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (z. B. Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, Behandlung von venösen Thromboembolien und Rezidivprophylaxe) und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sowie ihrer pharmakologischen Eigenschaften zum Einsatz kommen.

Weitere praxisrelevante Punkte sind:

- NMH zeichnen sich durch den Vorteil einer nicht relevanten Plasmaeiweißbindung aus, wodurch sich ihr antikoagulatorischer Effekt gut vorhersagen lässt. Limitationen ergeben sich jedoch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min), ausgeprägter Adipositas (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), starkem

Untergewicht und in der Schwangerschaft. In diesen Fällen ist die anti-FXa-Aktivitätsbestimmung empfehlenswert.

- Der HAS-BLED-Score ist für die OAK-Indikation Vorhofflimmern validiert und daher für die Einschätzung des Blutungsrisikos beim nephrotischen Syndrom nur bedingt brauchbar. Obwohl die gleiche Einschränkung auch für den ATRIA-Risikoscore zutrifft, wurde dieser in einem Modell für die MN angewendet [13].
- D-Dimer-Werte sind im nephrotischen Syndrom erhöht, ohne dass sich klinisch-relevante Thrombosen nachweisen lassen oder sie in der Nachbeobachtung gehäuft auftreten [14].
- Für DOAK beschränkt sich die Datenlage auf unkontrollierte Einzelfallberichte und Fall-Serien. Die Erfahrung mit diesen Substanzen ist aufgrund der kürzeren Verfügbarkeit und geringeren Patientenzahl bislang noch begrenzt [12]. Aus pharmakologischen Überlegungen könnten sich jedoch Vorteile gegenüber Marcoumar ergeben. Coumadin oder Marcoumar sind zu 99% an Albumin gebunden, sodass bei ausgeprägter Hypalbuminämie bei nephrotischem Syndrom eine deutlich höhere Plasmaclearance gegeben ist, mit bis zu 2× geringerer Halbwertszeit [15]. Häufige INR-Kontrollen werden daher empfohlen, insbesondere bei steigenden Serumalbumin-Werten (als Frühzeichen der einsetzenden Remission des nephrotischen Syndroms), um in dieser Phase dann Überantikoagulation und steigendes Blutungsrisiko zu verringern. DOAK variieren in ihrer Eiweißbindung (Dabigatran 35%, Edoxaban 55%, Rivaroxaban 92–95%, Apixaban 87%) und renalen Ausscheidung (Dabigatran 80%, Rivaroxaban 33%, Edoxaban 50%, Apixaban 27%) und damit Dosierungsabhängigkeit von der Nierenfunktion [16].

Auf Basis der vorhandenen, wenngleich limitierten Evidenz, klinischen Erfahrung, pathophysiologischen Überlegungen und Praktikabilitätsgründen empfehlen wir folgendes Vorgehen:

Bei Serum-Albumin < 2,5 g/dl (BKG; bei Verwendung von BKP oder Immuno-Assay < 2 g/dl) und hohem Thromboserisiko (entweder MN als primäre Grunderkrankung des NS oder zusätzlicher Faktoren für Thrombosen) soll eine Thromboseprophylaxe in Erwägung gezogen werden, wenn das Blutungsrisiko nicht erhöht ist.

Bei Serum-Albumin < 2,0 g/dl sollte unabhängig von der zugrundeliegenden Nierenerkrankung eine Thromboseprophylaxe aufgrund des nephrotischen Syndroms in Erwägung gezogen werden, wenn das Blutungsrisiko nicht erhöht ist.

Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe:

- Niedermolekulares Heparin (NMH; z. B. Enoxaparin 4000 UE (40 mg) sc 1× täglich; bei eGFR < 30 ml/min 2000 IE (20 mg) sc 1× täglich) [17, 18].

Ziel-aFXa-Aktivität (gemessen 4 h nach Gabe nach mind. 3–4 Einzelgaben) 0,3–0,5 IU/ml (nicht >0,8 IU/ml).

- VKA (Phenprocoumon, Acenocoumarol) mit einer Ziel-INR von 1,5–2,5.  
Diese Option ist insbesondere bei voraussichtlich länger persistierender Hypalbuminämie, d.h. >mehrere Wochen oder bei Patientenwunsch (Ablehnung der täglichen Subkutaninjektion) zu überlegen. Vorteile einer Therapie mit VKA sind die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz und die etablierte Möglichkeit einer Messung der Intensität der Antikoagulation. Andererseits ist die Zeit im therapeutischen Bereich (*time in therapeutic range*) selbst in gut kontrollierten Kohorten (z. B. Patienten mit Vorhofflimmern) suboptimal. Bei zwangsläufig schwankenden Serum-Albumin-Werten ist eine ausreichend stabile Antikoagulation erschwert, weshalb engmaschige INR-Kontrolle notwendig sind.
- Der Einsatz von DOAK zur Thromboseprophylaxe ist „off-label“. Es liegen keine Studien vor, die die verschiedenen grundsätzlichen Strategien zur Antikoagulation miteinander verglichen oder randomisiert gegen Placebo getestet haben. Daher kann derzeit keine dieser Strategien in der Thromboseprophylaxe bei Patienten mit nephrotischen Syndrom und ausgeprägter Hypalbuminämie bevorzugt werden.
- Im Serum-Albumin-Bereich zwischen 2,5–2,9 g/dl liegen zumindest für die MN auch Beobachtungsdaten für Aspirin (ASS) in einer Dosierung von 75 mg/d vor. ASS kommt vor allem bei intermediärem Blutungsrisiko als Therapieoption in Frage [17, 19].

Die Dauer der prophylaktischen Antikoagulation sollte sich im Wesentlichen an der Dauer des nephrotischen Syndroms orientieren, wobei eine regelmäßige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Steigt das Serum-Albumin wieder anhaltend über 2,5–3,0 g/dl an, kann die Antikoagulation beendet werden, vorausgesetzt, es liegen keine anderen Gründe für eine gerinnungsaktive Therapie vor.

### Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie

Eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP) ist eine potenziell lebensbedrohliche opportunistische Infektion und wird durch einen atypischen, ubiquitären Pilz der Gattung *Pneumocystis* hervorgerufen. Das Risiko dieser Komplikation korreliert mit dem Grad der Immunkompetenz, beispielsweise haben Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion ein deutlich erhöhtes Risiko. Dies spiegelt sich auch in der Autoimmunität wider, wobei Erkrankungen mit systemischem Charakter und v. a. schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustands (z. B. ANCA-assoziierte Vasku-

**Tab. 2** Eine Empfehlung der ÖGNIAG zur Gabe einer Trimethoprim/Sulfamethoxazol Prophylaxe bei glomerulären Erkrankungen

Entität(en)	Empfehlung
ANCA-Glomerulonephritis	T/S sollte in der Induktionsphase gegeben werden; weniger Evidenz während der Erhaltungsphase T/S reduziert die Frequenz von schweren Infekten (im Gegensatz zu anderen prophylaktischen Maßnahmen, z. B. Dapson, Atovaquon) Unklar: optimale Dosis (480 mg oder 960 mg 3-mal wöchentlich)
Lupus Nephritis	T/S kann während der Induktionsphase gegeben werden, vor allem bei multimorbiden Patienten Unklar: Evidenz, Nebenwirkungsprofil beachten
MPGN	T/S kann während der Gabe von Immunsuppressiva (wie z. B. Rituximab) oder länger-andauernde Episoden einer Hochdosis Steroidtherapie gegeben werden Unklar: Evidenz, Nebenwirkungsprofil beachten
Nephrotische Erkrankungen	Keine Empfehlung
IgA Nephropathie	Keine Empfehlung

litis [AAV], systemischer Lupus erythematoses [SLE], anti-GBM Erkrankung) ein hohes Risiko aufweisen.

Die beste Evidenz für eine PJP-Prophylaxe gibt es für die AAV. Hier wird in den EULAR 2022 Empfehlungen eine PJP-Prophylaxe für alle Patienten, welche Rituximab, Cyclophosphamid, und/oder eine höhere Steroiddosis erhalten, empfohlen [20]. Eine höhere Dosis an Steroiden wird definiert als eine wochenlange Verschreibung von  $\geq 30$  mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Diese Empfehlung basiert auf einer großen Kohortenstudie aus Korea [21]. Mehrere Observationsstudien haben allerdings zuletzt von einer effektiven Reduktion schwerer Infekte durch eine prophylaktische Dosis von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (T/S) berichtet [22–24]. Eine Sub-Analyse der RAVE-Studie (Rituximab versus Cyclophosphamid/Azathioprin) untersuchte spezifische Risikofaktoren schwerer Infekte [25]. Eine Therapie mit T/S war anderen prophylaktischen Maßnahmen zur Reduktion von PJP signifikant überlegen; daher sollte bei guter Verträglichkeit T/S priorisiert werden.

Für andere in diesem Band diskutierten Entitäten gibt es weniger Evidenz. In der TESTING Studie (Hochdosis Methylprednisolon) gab es 3 Fälle einer PJP, wobei Berichte einer PJP als Komplikation von IgAN außerhalb von China äußerst selten sind. PJP scheint in manchen Zentren weit verbreitet zu sein und bei generellen Ausbrüchen sollte eine Prophylaxe auch in einem Setting mit einem niedrigen Risiko erwogen werden [26]. Eine rezente Untersuchung von 1168 Patienten mit Riesenzellerarteritis hat während einer Nachbeobachtung von 547 Patientenjahren keinen Fall von PJP berichtet [27]. Ähnlich selten scheint eine PJP bei Patienten mit MCD, FSGS, MN und IgAN in Mitteleuropa zu sein, und deshalb erscheint uns eine Prophylaxe bei diesen Patientengruppen als nicht indiziert. In derartigen Szenarien dürften die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von T/S

einen möglichen Nutzen überwiegen, nachdem Komplikationen wie Stevens-Johnson Syndrom, isolierte Leukopenien, schwere Panzytopenien sowie Leberfunktionsbeeinträchtigungen berichtet wurden [28, 29]. Für andere Entitäten wie Lupus Nephritis oder MPGN gibt es weniger klare Empfehlungen als für die AAV. Bei der Lupus Nephritis würden wir für die Dauer der Induktionsphase, eine Prophylaxe empfehlen, v.a. wenn die Steroiddosis  $\geq 20$  mg pro Tag beträgt [30]. Die Datenlage für diese Empfehlung ist allerdings limitiert. Zudem gibt es keine Informationen zur Effektivität von T/S zur Prophylaxe schwerer Infekte bei diesen Entitäten.

T/S ist in Österreich als Bactrim®, Lidaprim® und Eusaprim® verfügbar. Die „forte“ Formulierung bezieht sich auf die Trimethoprim-Komponente und entspricht 160 mg ( $\rightarrow$  160/800 mg T/S).

Mögliche Dosierungen (Prophylaxe): 160/800 mg 3  $\times$  pro Woche; bei eGFR  $< 30$  ml/min/m<sup>2</sup>: halbe Dosis. Empfehlungen zur PJP-Prophylaxe sind in Tab. 2 zusammengefasst.

### Rituximab (RTX) und andere anti-CD20-Antikörper

RTX ist ein intravenös verabreichter monoklonaler, chimärer Antikörper gegen das CD20-Oberflächenantigen auf B-Lymphozyten (anti-CD20-Antikörper [anti-CD20-Ak]); der Wirkstoff führt zu einer bis zu 12 Monaten anhaltenden B-Zell-Depletion und wird außerhalb der Zulassung (AAV) für verschiedene immun-medierte Nierenerkrankungen sowie im Rahmen von ABO-inkompatiblen Nierentransplantationen verwendet [31]. Neuere, sogenannte „next generation“ anti-CD20-Ak (z. B. Obinutuzumab) kommen bei refraktären Verläufen bereits jetzt zum Einsatz und dürften in den nächsten Jahren noch an Bedeutung gewinnen.

Obschon eine anti-CD20-Therapie ein grundsätzlich günstiges Nutzen/Risikoprofil aufweist, ist sie mit einem erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet, weshalb vor und während der Behandlung einige Punkte zu beachten sind. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die sogenannte Infusionsreaktion (IR), welche am häufigsten bei Erstgabe auftritt [31].

Eine IR ist durch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom bedingt (typische Manifestationsformen sind grippale Symptome wie Myalgien und Fieber). Im nephrologischen Kontext treten sie mit einer Häufigkeit von etwa 25 % auf und verlaufen in der Regel mild, sodass die Infusion gegebenenfalls nur pausiert und konsekutiv mit der halben Geschwindigkeit fortgesetzt werden kann. Da Blutdruckabfälle häufig vorkommen, kann im Vorfeld das Pausieren einer vorbestehenden Hochdrucktherapie erwogen werden [31].

Eine genuine allergische Reaktion mit urtikariellem Exanthem, Dyspnoe und/oder Bronchospasmus ist zwar deutlich seltener, verbietet jedoch eine Re-

exposition. In derartigen Fällen ist den üblichen Anaphylaxie-Richtlinien zu folgen.

Folgende Punkte sind im Kontext einer anti-CD20-Therapie besonders zu beachten:

- Eine aktive Hepatitis B Erkrankung stellt eine Kontraindikation dar, aber auch nach durchgemachter Hepatitis B-Infektion besteht ein hohes Risiko für eine Reaktivierung, sodass einerseits eine entsprechende serologische Diagnostik vorab zwingend, andererseits bei „Z. n. Hepatitis B“ eine Prophylaxe obligat ist. Diese sollte idealerweise eine Woche vor Behandlungsbeginn etabliert werden (z. B. Tenofovir oder Entecavir). Aufgrund der langen Wirkdauer von RTX sollte die Prophylaxe zumindest für ein Jahr nach letzter RTX-Gabe erfolgen. Eine Absprache mit Hepatolog:innen für Therapieplanung ist sinnvoll [1, 31].
- RTX ist mit einem sekundären Immunglobulinmangel (Hypogammaglobulinämie) assoziiert, sodass vor Therapiestart ein Ausgangsbefund bestimmt werden sollte. Weisen Patienten bereits zu Beginn niedrig-normale Werte auf, besteht ein höheres Risiko für schwerere Hypogammaglobulinämie. Eine Graduierung erfolgt nach mild (IgG  $> 5$  g/l bis  $< 7$  g/l), moderat (IgG  $> 3$  g/l bis  $< 5$  g/l) und schwer ( $\leq 3$  g/l). Eine intravenöse Immunglobulin-gabe (IVIg) ist nur bei rezidivierenden schweren infektiösen Komplikationen angezeigt. Wir monitoren Immunglobuline bei laufender RTX-Therapie quartalsmäßig [31].
- Ein erhöhtes Risiko für eine opportunistische Infektion mit *Pneumocystis jirovecii* besteht vor allem bei Multisystemerkrankungen (AAV), insbesondere, wenn eine pulmonale Involvierung vorliegt. Bei renal-limitierten Entitäten und isolierter RTX-Therapie (beispielsweise MN, MCD oder FSGS) erachten wir eine Prophylaxe mit TMP/SMX nicht obligat [1].  
Bezüglich Details zur *Pneumocystis*-Prophylaxe verweisen wir auf den entsprechenden Abschnitt.
- Aufgrund eines prolongiert schlechten Impfansprechens nach anti-CD20-Therapie sollte im Vorfeld der Impfstatus erhoben werden und allfällige Impflücken nach Möglichkeit geschlossen werden, insbesondere gegen Covid 19, Pneumokokken, Hepatitis B sowie – in Abhängigkeit der Jahreszeit – Influenza [1].

Eine entsprechende Patientenaufklärung ist obligat und kann von der ÖGN-Homepage für die „nephrologischen Indikationen“ heruntergeladen werden (Microsoft Word – Patientenmerkblatt\_RTX.docx (webflow.com)).

Die Verabreichung ist grundsätzlich ambulant oder tagesklinisch möglich. Bei Erstgabe ist auch aufgrund der langen Dauer (4 bis 5 h) und der Logistik im Vorfeld zumeist eine stationäre Aufnahme sinnvoll. Bei guter Verträglichkeit können die weiteren Gaben bei entsprechender Infrastruktur auch ambulant erfol-

gen, zumal die Infusionsgeschwindigkeit konsekutiv erhöht werden kann.

Es gibt keine einheitliche Dosierung für „nephrologische Indikationen“ und beide etablierten Schemata, „hämatologisch“ = 4 Gaben zu je 375 mg/m<sup>2</sup> oder „rheumatologisch“ = 2 Gaben zu je 1 g absolut werden verwendet. Für Erhaltungstherapien (beispielsweise AAV) kommen auch Dosierungen mit 500 mg zur Anwendung.

Eine zwingende Indikation zum Nachweis einer B-Zell-Depletion mittels Lymphozytentypisierung besteht nicht, kann in Einzelfällen jedoch nützlich sein, insbesondere bei nephrotischen Nierenerkrankungen, bei denen ein hoher renaler Verlust des Antikörpers eine eingeschränkte Wirksamkeit nach sich ziehen kann. Auch in der Behandlung der Lupus Nephritis ist eine ausbleibende B-Zell-Depletion mit einem schlechten Therapieansprechen vergesellschaftet.

Prinzipiell empfiehlt sich bei RTX-Gabe ein strukturiertes Vorgehen mittels SOP, diese kann wie folgt aussehen:

**SOP Rituximab**

- Gegenanzeigen laut Gebrauchsinformation: Aktive Infektionskrankheit, Herzinsuffizienz NYHA IV, Schwangerschaft, bekannte Allergie gegen den Wirkstoff
- Allerdings kann Rituximab bei schweren Verläufen nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sowohl bei Infektionskrankheiten als auch in der Schwangerschaft verabreicht werden (relative Kontraindikationen) [32–34].
- Kautelen: Notfallwagen in Reichweite, Monitierung durch Pflegepersonal laut eigener SOP

**Vor Rituximab-Gabe**

- Ärztliches Aufnahmegespräch, Vitalparameter messen und dokumentieren
- Venflon
- Laborbefunde: Aufnahme labor, Immunglobuline (IgG/IgA/IgM – falls keine Vorbefunde < 3 Monate vorliegend), *Harnbefund*
- **Obligat: Hepatitis-Serologie** (inklusive HBsAk) – bei positiven HBsAg oder HBsAk Rücksprache mit

Hepatologen bezüglich virostatischer Therapie (nach Möglichkeit 1 Woche vor Rituximab-Gabe beginnen)

- Zusätzliche (Index)Serologie: SARS-CoV 2, HIV, CMV, EBV, sollten als Ausgangsbefunde vorliegen
- Patient und Arzt unterschreiben Dokument „Patientenmerkblatt: Rituximab bei Nierenerkrankungen“ (Original für Krankengeschichte, Patient bekommt eine Kopie ausgehändigt)
- Ärztliche Freigabe zur Rituximab-Infusion nach Ausschluss von KI und Prüfung der Laborbefunde
- Prämedikation 30 min vor Rituximab-Infusion (falls nicht anders angeordnet)
  - 1000 mg Paracetamol per os
  - (Methyl)Prednisolon 50–100 mg
  - Diphenhydramin 30 mg Kurzinfusion über 15 min (Trägerlösung: 0,9 % NaCl 100 ml)

Venflon spülen Verabreichung nach Infusionsschema und mit regelmäßigen Kontrollen durch Pflegepersonal laut gesonderter SOP.

**Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid (CYC), ein Zytostatikum mit alkylirender Wirkung, führt zur Hemmung der DNA-Replikation und folglich zur Apoptose. Diese Effekte zeigen sich vor allem auf die zellvermittelte Immunantwort und spiegeln sich im Laborbefund in einer deutlichen Abnahme der Lymphozyten wider. Zusätzlich zur Beeinflussung der zellulären Immunität beeinflusst CYC auch die Aktivierung und Differenzierung von B Zellen und daher auch Antikörpervermittelte Prozesse [35].

Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit alternativer Immunsuppressiva hat CYC in der Nephrologie mittlerweile an Stellenwert eingebüßt. Nichtsdestotrotz bleibt es in einigen Indikationen eine Therapieoption. Die Applikation von CYC erfolgt entweder in Tablettenform (Endoxan® Dragees à 50 mg) oder intravenös.

In nephrologischer Indikation gibt es drei wesentliche Schemata für die parenterale Anwendung (siehe Tab. 1). Bei der Lupus Nephritis (LN) hat sich das „Euro Lupus Schema“ in Mitteleuropa etabliert [36]. Das „NIH-Schema“ mit deutlich höherer kumulativer

**Tab. 3** Die drei wesentlichen Schemata der intravenösen Cyclophosphamid-Therapie, welche bei der Therapie der Lupus Nephritis sowie der ANCA-assoziierten Vaskulitis zum Einsatz kommen

Schema	Euro Lupus (LN)	NIH (LN)	CYCLOPS (AAV)
Cyclophosphamid-Dosis pro Gabe	500 mg	0,5–1 g/m <sup>2</sup>	15 mg/kg Körpergewicht (2,5 mg/kg Dosisreduktion bei einem Alter > 60 Jahre; 5 mg/kg Dosisreduktion bei einem Alter > 70 Jahre, weitere Dosisreduktion abhängig von Nierenfunktion (Kreatinin 3,4–5,7 mg/dl: weitere 2,5 mg/kg Dosisreduktion)) Reduktion um 20 % (Leukozytennadir 2–3 × 10 <sup>9</sup> /l); Reduktion um 40 % (Nadir 1–2 × 10 <sup>9</sup> /l)
Gaben	6-mal	6-mal (ursprünglich im Anschluss alle 3 Monate)	6–10 Gaben (abhängig vom Krankheitsstatus); heutzutage auch flexibel (z. B. 2 Gaben, wenn gleichzeitige Applikation von Rituximab)
Abstand zwischen den Gaben	2 Wochen	4 Wochen	Die ersten 3 Gaben im Abstand von 2 Wochen, danach alle 3 Wochen

CYC-Dosis wird bei seltenen lebensbedrohlichen Manifestationen, wie etwa ZNS- oder Herzbeteiligung, eingesetzt [37]. Bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) spielt eine intravenöse Gabe von CYC nach wie vor eine bedeutende Rolle.

Analog zur RITUXVAS Studie, die Rituximab (4-mal 375 mg/m<sup>2</sup>) mit CYC (2 intravenöse Applikationen) gegen eine Standardtherapie untersucht hat, ist ein „2×2“ (2×1 g Rituximab, 2×CYC) zur Induktionstherapie beliebt, da dadurch die kumulative Steroidexposition reduziert werden kann [38, 39]. Eine orale CYC-Therapie (2 mg/kg Körpergewicht, maximal: 200 mg pro Tag) ist bei der AAV nur mehr von untergeordneter Bedeutung, wird jedoch in vielen Ländern noch in der Therapie der membranösen Nephropathie eingesetzt.

Nach dem „modifizierten Ponticelli-Schema“ sollte in den Monaten 2, 4 und 6 eine orale CYC-Therapie (2 mg/kg Körpergewicht, maximale Dosis 175 mg) erfolgen. Diese Therapie wird in Österreich nur in Einzelfällen verwendet. In der Behandlung der anti-GBM-Erkrankung ist die orale Gabe hingegen Therapiestandard.

Die CYC-Dosis muss an Nierenfunktion, Alter und in weiterer Folge Leukozytennadir, d. h. Abfall der Leukozyten (siehe Tab. 3), angepasst werden. Die Leukozyten sollten zwischen Tag 10 und 14 nach CYC-Gabe gemessen werden [40]. Dieses Protokoll der CYCLOPS-Studie diente auch als Vorlage für die deutsche S1-Leitlinie zur Therapie der AAV [40, 41].

Neben der Hämatotoxizität (siehe oben) gibt es noch weitere potenzielle Komplikationen der CYC-Therapie [35].

- 1. Fertilität:** Mit zunehmender CYC-Exposition (kumulative Dosis) nimmt die Fertilität bei Frauen und Männern ab, daher sollte ein kurzfristiger Einsatz mit geringen Dosen in Erwägung gezogen werden. Eine Beratung mit der Gynäkologie ist vorab in solchen Situationen empfehlenswert, um das weitere Vorgehen (Kryokonservierung von Spermien, Therapie mit GnRH oder LH-RH Analoga) zu besprechen.
- 2. Hämorrhagische Zystitis:** Die Harnblasentoxizität wird durch den CYC-Metaboliten Acrolein verursacht. Eine hämorrhagische Zystitis kann durch eine sehr hohe Dosis von CYC bzw. durch eine hohe kumulative Dosis ausgelöst werden. Das Risiko eines Malignoms der Harnblase war früher eine gefürchtete Komplikation, wobei dies durch die deutlich geringeren Gesamtdosen moderner Therapieprotokolle nicht mehr gehäuft auftritt. Der Einsatz von Uromitexan (Mesna®) ist im nicht-onkologischen Kontext umstritten. Eine Untersuchung von 1018 Patienten ergab, dass der Einsatz von Uromitexan keinen Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Zystitis hatte [42]. Eine routinemäßige Anwendung als Begleittherapie zu CYC bei immundiagnostischen Nierenerkrankungen ist daher nicht obligat. Allerdings sollte die Therapie vormittags ver-

abreicht werden und dabei auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei Ausschluss von Kontraindikationen geachtet werden, um die Verweilzeit der Substanz und ihrer Metabolite in der Blase möglichst kurz zu halten.

- 3. Infektionen:** Die Lymphopenie ist eine gefürchtete Komplikation einer höher dosierten Glukokortikoid- sowie CYC-Therapie. Eine kanadische Studie hat hohe Infektionsraten im Rahmen schwerer Lymphopenie-Episoden berichtet [43]. Eine antibiotische Prophylaxe zur Prävention von *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie ist bei Patienten mit Systemerkrankungen angezeigt und sollte für die Dauer der Therapie fortgesetzt werden. Trimethoprim-Sulfamethoxazol hat sich als Prophylaxe bewährt und reduziert auch das Auftreten anderer schwerer bakterieller Infektionen [25]. Bezüglich Dosierungsempfehlungen siehe Punkt „Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie“
- 4. Malignomrisiko:** Als CYC noch als Induktions- und Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Rezidiven eingesetzt wurde, kam es häufig zu hohen kumulativen Dosen. Eine Gesamtdosis >36 g war mit einem Auftreten von weißem Hautkrebs, Harnblasenkrebs sowie von myeloiden Leukämie assoziiert [44]. Durch die deutliche Reduktion der CYC-Exposition besteht nur mehr eine Assoziation mit weißem Hautkrebs, wobei dieses Risiko mit zunehmender Gesamtdosis ansteigt. Eine Interaktion mit einer Azathioprin-Erhaltungstherapie kann in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden [45].

Laut KDIGO sollte die CYC-Gesamtdosis 200 mg/kg Körpergewicht oder 25 g absolut nicht überschreiten (für die Erhaltung der Fertilität wird eine Kumulativdosis von 10 g angegeben). Es ist daher sinnvoll, schon bei Therapiebeginn eine prospektive Erfassung der Kumulativdosis miteinzuplanen [12]. Bezüglich seltenerer Komplikationen und Besonderheiten dieser Therapie sei auf eine umfassende Übersichtsarbeit von Brummaier et al. verwiesen [35].

**Funding** Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

**Interessenkonflikt** M. Windpessl, P. Gauckler, E. Zitt, K. Lhotta, C. Ay, K. Eller, B. Odler, I. Neumann, M. Rudnicki, A. Kronbichler und M.D. Säemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts

anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Windpessl M, Kostopoulou M, Conway R, Mentese IB, Bruchfeld A, Soler MJ, et al. Preventing infections in immunocompromised patients with kidney diseases: vaccines and antimicrobial prophylaxis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad080>.
- <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>. Zugegriffen: 27.07.2023.
- Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Krüger K. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Z Rheumatol*. 2021;80:670–87.
- Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*. 2008;336:1185–9.
- Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:513–20.
- Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008;117:224–30.
- Gao X, Liu Y, He Q, Shen X. Cerebral venous sinus thrombosis in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2022;101:1303.
- Park BS, Park S, Jin K, Choi G, Park KM, Jo KM, et al. Nephrotic syndrome complicated with portal, splenic, and superior mesenteric vein thrombosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2014;33:161–4.
- Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:743–52.
- Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, Geddes CC, MacKinnon B. Scottish renal biopsy registry. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome—is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017;135:39–45.
- Garcia Moreira V, Beridze Vaktangova N, Martinez Gago MD, Laborda Gonzalez B, Garcia Alonso S, Fernandez Rodriguez E. Overestimation of albumin measured by bromocresol green vs bromocresol purple method: influence of acute-phase globulins. *Lab Med*. 2018;49:355–61.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276.
- Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tanous S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014;85:1412–20.
- Sexton DJ, Clarkson MR, Mazur MJ, Plant WD, Eustace JA. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol*. 2012;36:554–60.
- Ganeval D, Fischer AM, Barre J, Pertuiset N, Dautzenberg MD, Jungers P, et al. Pharmacokinetics of warfarin in the nephrotic syndrome and effect on vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Nephrol*. 1986;25:75–80.
- Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2020;97:664–75.
- Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, Galliford J, Levy J, Cairns T, Griffith M. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:478–83.
- Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron*. 1995;69:20–8.
- Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int*. 2016;89:981–3.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
- Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:644–9.
- Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1440–7.
- Gérard M, de Boysson H, Morello R, Martin-Silva N, Leroux AC, Dumont A, et al. Early infectious risk in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis according to remission-induction therapy. *Scand J Rheumatol*. 2023;52:161–73.
- Waki D, Nishimura K, Yoshida T, Tanaka N, Mizukawa K, Fukushima M, et al. Protective effect of different doses of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for early severe infections among patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129):142–8.
- Odler B, Riedl R, Gauckler P, Shin JI, Leierer J, Merkel PA, et al. RAVE-ITN Research Group. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):681–7.
- Azar MM, Cohen E, Ma L, Cissé OH, Gan G, Deng Y, et al. Genetic and epidemiologic analyses of an outbreak of pneumocystis jirovecii pneumonia among kidney transplant recipients in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022;74:639–47.
- Anumolu N, Henry K, Sattui SE, Putman M. Is there a role for Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica? *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152154.
- Park JW, Curtis JR, Jun KI, Kim TM, Heo DS, Ha J, et al. Primary prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving Rituximab. *Chest*. 2022;161:1201–10.
- Boone B, Lazaroff SM, Wheelless L, Wolfe RM, Barnado A. Rates of Pneumocystis jirovecii pneumonia and prophylaxis prescribing patterns in a large electronic health record cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;57:152106.

30. Weng CT, Liu MF, Weng MY, Lee NY, Wang MC, Lin WC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. *J Clin Rheumatol*. 2013;19:252–8.
31. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev*. 2017;16:633–43.
32. Gregersen JW, Chaudhry A, Jayne DR. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:207–10.
33. Pefanis A, Williams DS, Skrzypek H, Fung A, Paizis K. A case of ANCA-associated vasculitis presenting de novo in pregnancy, successfully treated with rituximab. *Obstet Med*. 2020;13:41–4.
34. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795–810.
35. Brummaier T, Pohanka E, Studnicka-Benke A, Pieringer H. Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases. *Eur J Intern Med*. 2013;24:590–6.
36. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2121–31.
37. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741–5.
38. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–20.
39. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, Kelly D, Scott J, Hamour S, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:260–8.
40. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–80.
41. Schirmer JH, Moosig F. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):75–6.
42. Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A, et al. Incidence of cyclophosphamide-induced urotoxicity and protective effect of mesna in rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2015;42:1661–6.
43. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, Déziel C, Troyanov Y, Lavergne V, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:416–23.
44. Faurschou M, Mellekjær L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1345–50.
45. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1064–9.

**Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.